

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/007058

International filing date: 12 April 2005 (12.04.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-147022
Filing date: 13 April 2004 (13.04.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 16 June 2005 (16.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 4 月 1 3 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 1 4 7 0 2 2

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号

The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

J P 2 0 0 4 - 1 4 7 0 2 2

出 願 人
Applicant(s): 有限会社コスメディ
埼玉第一製薬株式会社

2 0 0 5 年 6 月 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【提出日】 平成16年 4月13日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】
【発明者】
 【住所又は居所】 京都府乙訓郡大山崎町円明寺西脇山1－283
 【氏名】 神山 文男
【発明者】
 【住所又は居所】 京都市山科区東野森野町23－4 ルシエル 森野町2－308
 【氏名】 権 英淑
【特許出願人】
 【識別番号】 501296380
 【住所又は居所】 日本国京都府京都市山科区柳辻中在家町10 ラール山科スカイ
 ハイツ210
 【氏名又は名称】 有限会社コスメディ
 【代表者】 神山 文男
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【国際特許分類】
【発明の名称】 架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液、架橋型皮膚用粘着剤及び皮膚用
粘着シート
【請求項の数】 7

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

（メタ）アクリル酸アルキルエステルを主たる構成成分とし（但し、アクリル酸は構成成分として含有しない）、ジアセトンアクリルアミド 3～50 重量％を必須構成成分として含有するアクリル系共重合体（共重合体 A）100 重量部と、（メタ）アクリル酸アルキルエステルを主たる構成成分とし（但し、アクリル酸は構成成分として含有しない）、側鎖に 1 級アミノ基を有するアクリル系共重合体（共重合体 B）0.1～30 重量部とからなるアクリル系共重合体混合物が溶媒に溶解されてなり、かつ架橋剤が含有されていないことを特徴とする架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液。

【請求項 2】

請求項 1 記載の架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液に、前記共重合体 A 100 重量部に対して可塑剤 25～200 重量部が添加されてなることを特徴とする架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液。

【請求項 3】

前記溶媒中に、アセトン及び／またはブタノンが 5.0 重量％以上含有されてなることを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液。

【請求項 4】

請求項 1～3 のいずれかに記載の架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液中から上記溶媒を加熱蒸散させることにより得られる架橋型皮膚用粘着剤。

【請求項 5】

請求項 4 記載の架橋型皮膚用粘着剤中に、皮膚有価物及び必要に応じて経皮吸収促進剤が含有されてなる架橋型皮膚用粘着剤。

【請求項 6】

請求項 4 又は 5 記載の架橋型皮膚用粘着剤からなる粘着剤層が支持体の少なくとも片面に形成されてなる皮膚用粘着シート。

【請求項 7】

請求項 6 記載の皮膚用粘着シートが医療用又は化粧用に用いられることを特徴とする皮膚用粘着シート。

【書類名】明細書

【発明の名称】架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液、架橋型皮膚用粘着剤及び皮膚用粘着シート

【技術分野】

【0001】

本発明は、架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液、それから得られる架橋型皮膚用粘着剤及び皮膚用粘着シートに関する。特に、保存性に優れた架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液、それから得られる、人皮膚に対して良好な粘着性および再剥離性を有し、さらに皮膚に対する刺激性の少ない架橋型皮膚用粘着剤及び皮膚用粘着シートに関する。

【背景技術】

【0002】

皮膚用粘着シートの特性としては、皮膚に貼付後、一般に24時間程度確実に密着することが必要であり、発汗時、入浴時にも密着し剥離しないことが必要である。また、剥離時は痛くない程度の剥離力で引き剥がせることも必要であり、粘着力が必要以上に強いと剥離時に毛むしりや角質剥離が起きたり、皮膚の引っ張りによる機械的皮膚刺激を生じる。その結果、紅斑が発生し、剥離後も数日間続く場合もあるので、このような不都合をできるだけ少なくする必要がある。また、粘着シートを皮膚から剥離した後、皮膚面に粘着剤が残存しないことも要求される。

【0003】

従来から、アクリル系粘着剤を架橋させることは粘着剤の凝集力を向上させるために皮膚用粘着剤において一般的に行われてきた。その場合、架橋にはアクリル共重合体中のアクリル酸を用いて架橋させることがほとんどであるがその場合、(1)粘着力が強すぎる、またはアクリル酸の化学的刺激のため皮膚刺激性が強くなりがちである、(2)薬物を含有させた経皮吸収製剤においては、アクリル酸と塩基性薬物とが相互作用して薬物が粘着剤中から皮膚に移行し難くなり経皮吸収性が悪くなる、(3)架橋剤としてのポリイソシアネートは極めて活性が高く薬物と反応することが多くそれにより薬剤安定性が損なわれる、等の欠点を有していた。

【0004】

特開昭61-100520号公報には、2-エチルヘキシルアクリレート45モル%、ビニルピロリドン20～55モル%及びエステル部分の炭素数が3～12のアクリル酸エステル35モル%以下からなり、さらに多官能性モノマーを全モノマー重量の0.005～0.5重量%含む前架橋させるアクリル酸を含まない粘着剤が提案されている。しかしこの粘着剤を用いた経皮吸収製剤は薬剤の経皮吸収性、安定性は良好であるが、薬物放出性を向上させるために軟化剤、可塑剤等を添加した場合、凝集力が不足し糊残りが生じるという欠点があった。従って、優れた皮膚用粘着シートを獲得するためには、特に糊残りの問題を解決することが必要である。

【0005】

また、架橋型アクリル粘着剤の改良として、多量の可塑剤を含有せしめたアクリル共重合体組成物溶液を塗工乾燥後架橋させて粘着剤シートを得る方法が提案されており、具体例としては、特許2700835、特許3014188等が挙げられる。しかし、この経皮吸収製剤の場合、粘着剤層の保型性を高めることができるが、皮膚への粘着力と、粘着剤の凝集力をバランスさせた製剤設計が困難である、

【0006】

一方、ジアセトンアクリルアミドを含むアクリル系粘着剤と可塑剤とをアジピン酸ジヒドラジド、ヘキサンジアミン等のポリアミンを混合し、混合液を塗工後、溶媒を加熱乾燥させて架橋させる方法に関しては、特表2002-535475に提案されている。

しかしながらこの方法の欠点としては、

(1)アジピン酸ジヒドラジド、ヘキサンジアミン、などの低分子ポリアミンは粘着剤溶液と混合することにより数時間経過すると塗工のための混合液がゲル化してしまい塗工不可能となる。

(2) アジピン酸ジヒドラジド、ヘキサンジアミン、などの低分子ポリアミンは薬剤が存在しない時はジアセトンアクリルアミド含有アクリル系粘着剤を架橋させるが、薬剤含有時に、薬剤との反応、あるいは薬剤の妨害、等によって架橋が進行しないことが多い。

(3) アジピン酸ジヒドラジドは有機溶媒溶解性が低く、塗工溶液に添加するに当たっては水に溶解させて添加しなければならない、その為多量に使用する際には高分子の沈殿が起こりやすく取り扱いが不便であるという欠点を有する。

(4) さらにアジピン酸ジヒドラジド等のヒドラジン化合物は発がん性が指摘されており皮膚用粘着剤のための添加剤として不適である、などの欠点を有していた。

【0007】

【特許文献1】特開昭61-100520号公報

【0008】

【特許文献2】特許第2700835号公報

【0009】

【特許文献3】特許第3014188号公報

【0010】

【特許文献4】特表2002-535475号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記に鑑み、人皮膚に対して良好な粘着性および再剥離性を有する、皮膚に対する刺激性の少ない架橋型皮膚用粘着剤、及び医療用又は化粧用に適した皮膚用粘着シートを提供することを目的とし、さらには該架橋型皮膚用粘着剤を作製するに適した、より保存性に優れた架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0011】

請求項1記載の架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液は、(メタ)アクリル酸アルキルエステルを主たる構成成分とし(但し、アクリル酸は構成成分として含有しない)、ジアセトンアクリルアミド3～50重量%を必須構成成分として含有するアクリル系共重合体(共重合体A)100重量部と、(メタ)アクリル酸アルキルエステルを主たる構成成分とし(但し、アクリル酸は構成成分として含有しない)、側鎖に1級アミノ基を有するアクリル系共重合体(共重合体B)0.1～30重量部とからなるアクリル系共重合体混合物が溶媒に溶解されてなり、かつ架橋剤が含有されていないことを特徴とする。

【0012】

請求項2記載の架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液は、請求項1記載の架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液に、前記共重合体A100重量部に対して可塑剤25～200重量部が添加されてなることを特徴とする。

【0013】

請求項3記載の架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液は、前記溶媒中に、アセトン及び／またはブタノンが5.0重量%以上含有されてなることを特徴とする。

【0014】

請求項4記載の架橋型皮膚用粘着剤は、請求項1～3のいずれかに記載の架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液中から上記溶媒を加熱蒸散させることにより得られる。

【0015】

請求項5記載の架橋型皮膚用粘着剤は、請求項4記載の架橋型皮膚用粘着剤中に、皮膚有価物及び必要に応じて経皮吸収促進剤が含有されてなる。

【0016】

請求項6記載の皮膚用粘着シートは、請求項4又は5記載の架橋型皮膚用粘着剤からなる粘着剤層が支持体の少なくとも片面に形成されてなる。

【0017】

請求項7記載の皮膚用粘着シートは、請求項6記載の皮膚用粘着シートが医療用又は化粧用に用いられることを特徴とする。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

以下、本発明を更に詳細に説明する。

本発明の架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液は、（メタ）アクリル酸アルキルエステルを主たる構成成分とし（但し、アクリル酸は構成成分として含有しない）、ジアセトンアクリルアミド3～50重量%を必須構成成分として含有するアクリル系共重合体（共重合体A）100重量部と、（メタ）アクリル酸アルキルエステルを主たる構成成分とし（但し、アクリル酸は構成成分として含有しない）、側鎖に1級アミノ基を有するアクリル系共重合体（共重合体B）0.1～25重量部とからなるアクリル系共重合体混合物が溶媒に溶解されてなり、かつ上記アクリル系共重合体を架橋するための架橋剤を含有しないことが必須要件である。

【0019】

上記共重合体Aを構成する（メタ）アクリル酸アルキルエステルとしては、例えば、（メタ）アクリル酸ブチル、（メタ）アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、（メタ）アクリル酸2-エチルヘキシル、（メタ）アクリル酸イソオクチル、（メタ）アクリル酸デシル等が挙げられ、これらは単独で用いられてもよいし、併用されてもよい。

【0020】

上記共重合体A中の必須構成成分であるジアセトンアクリルアミドの含有量は3～50重量%であり、好ましくは8～40重量%である。下限未満であると後述する架橋が十分に起こりがたく、また上限を超えると凝集力が強すぎて粘着力が低い粘着剤になりがち隣皮膚への粘着力が低下する。

【0021】

上記共重合体Aには、薬物、化粧品原料の粘着剤中への溶解度を高めるために極性モノマー（例えば、2-ビニルピロリドン、酢酸ビニル、アクリルアミド等）を1.0～20重量%の範囲で共重合させてもよい。

【0022】

上記共重合体Aを調製するには、通常、重合開始剤の存在下で所要構成成分を溶液重合すればよい。ただし、重合形態はこれに限定されない。また、重合反応条件は主として構成成分の種類により適宜選定される。溶液重合を行う場合、例えば、所要構成成分の所定量に、酢酸エチル又はその他の一般的な重合溶媒を加え、攪拌装置及び冷却還流装置を備えた反応容器中でアゾビス系、過酸化物系等の重合開始剤の存在下、窒素雰囲気中で70～90℃、8～40時間反応させればよい。なお、上記構成成分及び溶媒は一括投入してもよいし、適宜分割投入してもよい。重合開始剤は反応の進行状況に応じて、適宜分割投入するのが望ましい。

【0023】

上記アゾビス系重合開始剤としては、例えば、2,2'-アゾビス-イソブチロニトリル、1,1'-アゾビス（シクロヘキサノ-1-カルボニトリル）、2,2'-アゾビス-（2,4-ジメチルバレロニトリル）等が挙げられ、上記過酸化物系重合開始剤としては、例えば、過酸化ラウロイル、過酸化ベンゾイル、ジ（t e r-ブチル）パーオキサイド等が挙げられる。

【0024】

上記アクリル系共重合体混合物を構成する共重合体Bアクリルアルキルエステルを主成分として側鎖に1級アミンを有することを特徴とし、本1級アミンと共重合体Aのジアセトンアクリルアミド上のケトン基との反応により共重合体Aを架橋させるものである。本共重合体Bは既知の方法で調整できる。例えば以下の方法が挙げられる。

調整法1；（メタ）アクリル酸ブチル、（メタ）アクリル酸-2-エチルヘキシル等の（メタ）アクリル酸アルキルエステルを主たる構成成分とし、（メタ）アクリル酸アミノエチルのような側鎖に1級アミンを有するモノマーを通常の方法で共重合させる。

調整法2；（メタ）アクリル酸ブチル、（メタ）アクリル酸-2-エチルヘキシル等の

(メタ) アクリル酸アルキルエステルを主たる構成成分とし、(メタ) アクリル酸を通常の方法で共重合させ、得られた共重合体のカルボシシル基をエチレンイミンのようなアルキレンイミンを用いて変性する。上記共重合体Bの重合においては装置、溶媒、開始剤、などは共重合体Aの条件と同じでよい。

【0025】

上記共重合体Bは共重合体Aと同一の溶媒に溶解し相溶性が大きいことが重要であるのでアクリル酸アルキルエステルを主たる構成成分とする必要がある。その分子量は2,000以上であることが高分子架橋剤の性質を発揮するために望ましい。その中の1級アミンの含有量は共重合体Aとの適度の架橋性を有するよう共重合体Bの1分子鎖中、3ヶ以上含有することが好ましい。分子量が2,000未満であると、低分子ポリアミンとの性能の差が現れにくく本発明の特徴が発揮できない。また共重合体B中の1級アミノ基の数が3ヶより少ないと架橋反応が起こりにくく本発明の特徴が発揮できない。共重合体B中における1級アミンの割合はアクリルエステルモノマー5～100分子鎖中に1個の割合が好ましい。また共重合体Aに対する共重合Bの添加割合は少なくなると添加による凝集力の増強効果が発現しにくくなり、多くなると粘着力が低下するので共重合体Bの添加量は共重合体A 100重量部に対し0.1～30重量部に制限され、好ましくは0.3～20重量部である。本発明における架橋はケトンと1級アミンとの脱水反応に基づく共有結合によって生じるものである。

【0026】

本発明の架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液は、上記共重合体AおよびBが溶媒に溶解されてなる。上記溶媒としては、例えば、上記共重合体を重合する際に使用される酢酸エチルがそのまま用いられてよい。

【0027】

上記架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液に可塑剤を添加することにより、最終的に得られる架橋型粘着剤が、さらに皮膚に低刺激となり、かつ薬物を含浸させた場合に薬物の経皮吸収性を向上させることが可能となる。上記可塑剤の添加量は共重合体A 100重量部に対し25～200重量部が好ましい。添加量は25重量部より少ないと目的の添加効果が出にくく、200重量部より多いと、後述する架橋によっても粘着剤系の凝集力が不足しがちとなる。

【0028】

上記可塑剤としては、例えば、オクタン酸セチル、ラウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、乳酸ミリスチル等の一価アルコールの脂肪酸エステル；アジピン酸ジオクチル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジオクチル、コハク酸ジオクチル等の二塩基酸エステル；ジカプリン酸プロピレングリコール、トリオクタン酸グリセリル、トリ（オクタン酸／デカン酸）グリセリル、中鎖脂肪酸トリグリセリド等の多価アルコール等の脂肪酸エステルなどが挙げられ、特にミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチルおよび中鎖脂肪酸トリグリセリド等の脂肪酸エステルが好適に使用される。

【0029】

共重合体Aと共重合体Bとを混合して通常使用される溶媒（例えば酢酸エチル、トルエン等）に溶解させた状態では共重合体Aは重合体Bによって溶液中であっても次第に架橋し溶液がゲル状になっていくので塗工に先立つ用時調製が必要となる。これは通常の低分子架橋剤を使用する際と同様である。本発明は、さらに、上記共重合体A 100重量部、共重合体B 0.1～30重量部、所定量の溶媒（例えば、重合溶媒である酢酸エチル）からなる架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液に、アセトン及び／又はブタノンを添加して混合溶媒とすることにより上記架橋反応が起こらず長期の保存が可能となるという特徴を有する。

共重合体Aと共重合体B、さらに必要に応じて添加する可塑剤を用時調製する必要がなく作業性が大いに向上する。

【0030】

共重合体Aと共重合体Bとを溶解せる溶媒にアセトン及び／又はブタノンを添加した混合溶媒は共重合体Aのジアセトンアクリルアミド上のケトン基と共重合体B側鎖上の1級アミンとの架橋反応をアセトン及び／又はブタノンが妨げることにより組成物がゲル化せず長期保存が可能となるものである。上記アセトン及び／又はブタノンの含有量は、混合溶媒中5重量%以上が好ましい。含有量が少なすぎると架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液の保存性が低下する。溶媒中のケトン基は1級アミンと相互作用することによって共重合体Aと共重合体Bとが保存中に反応しゲル化することを防ぎ長期間の保存が可能になった。

【0031】

本発明の架橋型皮膚用粘着剤は、上記架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液中から溶媒を加熱蒸散させることにより得られ、以下のような特徴を有する。(1)共重合体Aはアクリル酸を含んでいないためアクリル酸系粘着剤の強い凝集力とカルボン酸に基づく皮膚刺激性がなく、皮膚用粘着剤として適切である。(2)薬物を含有する場合、塩基性薬物は通常のアクリル酸含有粘着剤中のアクリル酸と相互作用して安定性を損なわれる、あるいは経皮吸収性が低下することが欠点であるが、本粘着剤はアクリル酸を含まないためそれらの不都合な現象が起こらない。(3)架橋剤として多用されるイソシアネート系架橋剤を使用しないため薬物との反応による安定性低下が無いなどである。

【0032】

本発明の皮膚用粘着シートは、支持体のすくなくとも片面に、上記架橋型皮膚用粘着剤からなる粘着剤層を積層して構成され、皮膚用粘着シートとして伴創膏、ドレッシング、などに好適に使用できる。さらに皮膚有価物を添加して経皮吸収製剤、貼付用化粧品とすることができる。

【0032】

上記支持体は、薬物が不透過性又は難透過性のものであって柔軟なものが好ましく、例えば、ポリエチレン、エチレンー酢酸ビニル共重合体、エチレンー酢酸ビニルーー酸化炭素共重合体、エチレンーブチルアクリレートー酸化炭素共重合体、ナイロン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート等の樹脂フィルム；アルミニウムシート等が挙げられ、これらの積層シートであってもよく、織布や不織布と積層されていてもよい。また、粘着剤層との接着性を高める目的で、コロナ処理、プラズマ放電処理等の表面処理を施したり、アンカー剤によりアンカーコート処理を施してもよい。

【0033】

上記架橋型皮膚用粘着剤に含有させる皮膚有価物としての薬物としては、経皮的に生体膜を透過しうるものであれば特に限定されず、例えば、全身麻酔剤、睡眠・鎮痛剤、抗癲癇剤、解熱鎮痛消炎剤、ステロイド系抗炎症剤、興奮剤・覚醒剤、鎮暈剤、精神神経用剤、局所麻酔剤、骨格筋弛緩剤、自立神経用剤、鎮痙剤、抗パーキンソン剤、抗ヒスタミン剤、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管収縮剤、血管拡張剤、動脈硬化用剤、呼吸促進剤、鎮咳去痰剤、消化性潰瘍治療剤、利胆剤、ホルモン剤、泌尿生殖器及び肛門用剤、抗喘息薬、寄生性皮膚疾患用剤、皮膚軟化剤、ビタミン剤、無機質製剤、止血剤、血液凝固阻止剤、肝臓疾患用剤、習慣性中毒用剤、痛風治療剤、糖尿病用剤、抗悪性腫瘍剤、放射性医薬品、漢方製剤、抗生物質、化学療法剤、駆虫剤・抗原虫剤、麻薬等が挙げられる。

【0034】

上記解熱鎮痛消炎剤としては、例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルピプロフェン、ケトプロフェン、アンフェナックナトリウム、等が挙げられ上記ステロイド系抗炎症剤としては、例えば、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾロン等が挙げられる。

【0035】

上記血管拡張剤としては、例えば、塩酸ジルチアゼム、四硝酸ペンタエリスリトール、硝酸イソソルビド、等が挙げられる。上記不整脈用剤としては、例えば、塩酸プロカインアミド、ジソピラミド、塩酸メキシレチン等が挙げられる。上記血圧降下剤としては、例えば、塩酸クロニジン、塩酸ブニトロロール、カプトプリル等が挙げられる。

【0036】

上記局所麻酔剤としては、例えば、アミノ安息香酸エチル、塩酸テトラカイン、塩酸プロカイン、塩酸ジブカイン、塩酸オキシブプロカイン、塩酸プロピトカイン等が挙げられる。上記ホルモン剤としては、例えば、エストラジオール、エストリオール、プロゲステロン等が挙げられる。上記泌尿器用薬としては、例えばオキシブチニン、抗喘息薬としては例えば、ツロブテロール、上記抗ヒスタミン剤としては、例えば、塩酸ジフェノンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、プロメタジン、塩酸シプロヘプタジン、塩酸ジフェニルピラリン等が挙げられる。上記血液凝固阻止剤としては、例えば、ワルファリンカリウム、塩酸チクロピジン等が挙げられる。

【0037】

上記全身麻酔剤としては、例えば、チオペンタールナトリウム、ペントバルビタールナトリウム等が挙げられる。上記睡眠・鎮痛剤としては、例えば、ブロムワレリル尿素、アモバルビタール、フェノバルビタール等が挙げられる。上記抗癲癇剤としては、例えば、フェニトインナトリウム等が例示される。上記興奮剤・覚醒剤としては、例えば、塩酸メタンフェタミン等が挙げられる。上記鎮量剤としては、例えば、塩酸ジフェンドール、メシル酸ベタヒスチン等が挙げられる。

【0038】

上記精神神経用剤としては、例えば、塩酸クロルプロマジン、チオリダジン、メプロバメート、塩酸イミプラミン、クロルジアゼボキシド、ジアゼパム等が挙げられる。上記骨格筋弛緩剤としては、例えば、塩酸スキサメトニウム、塩酸エベリゾン等が挙げられる。上記自立神経用剤としては、例えば、臭化ネオスチグミン、塩化ベタネコール等が挙げられる。上記抗パーキンソン剤としては、例えば、塩酸アマンタジン等が挙げられる。上記利尿剤としては、例えば、ヒドロフルメチアジド、イソソルビド、フロセミド等が挙げられる。

【0039】

上記血管収縮剤としては、例えば、塩酸フェニレフリン等が挙げられる。上記呼吸促進剤としては、例えば、塩酸ロベリン、ジモルホラミン、塩酸ナロキソン等が挙げられる。上記麻薬としては、例えば、塩酸モルヒネ、リン酸コデイン、塩酸コカイン、塩酸ベチジン等が挙げられる。

【0040】

皮膚有価物としての化粧品原料としては、例えば、パルミチン酸アスコルビル、コウジ酸、ルシノール、トラネキサム酸、油溶性甘草エキス等の美白成分、レチノール、レチノイン酸、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール等の抗しわ成分、ビタミンE、酢酸トコフェロール、カプサイシン、ノリル酸パニリルアミド等の血行促進成分、イソプロピルメチルフェノール、感光素、酸化亜鉛、等の抗菌成分、ビタミンD₂、ビタミンD₃、ビタミンK、等のビタミン類などが挙げられる。

【0041】

上記薬物、化粧品原料の含有量は、種類、使用目的に応じて適宜決定されるが、少なくなると有効性が低下し、多くなると粘着性が低下することから、粘着剤層中0.01～50重量%が好ましい。薬物が粘着剤層中で過飽和状態で存在したり、結晶が析出した状態で存在していても特に支障はない。また、薬物を吸収促進剤とともにカプセル化したり、薬物貯蔵層を設けてもよい。

【0042】

本発明の粘着剤を用いて得られる経皮吸収製剤においては、経皮吸収促進剤、薬物溶解助剤、防止剤、香料、などを加えても良い。本発明の粘着剤層の厚みは、特に限定されるものではないが、薄くなると皮膚有価物を多量に添加せねばならず、粘着力が低下し、厚くなると支持体付近の粘着剤中に存在する皮膚有価物が粘着剤層表面に拡散しにくくなり、薬物放出率が低下するので、10～200 μm が好ましい。

【0043】

本発明の経皮吸収製剤の製造には、従来公知の粘着テープの製造方法が使用でき、例え

は、溶剤塗工法では、共重合体A、共重合体Bを含む溶液、可塑剤、皮膚有価物、を所定量混合し、必要に応じて有機溶媒で希釈し、得られた液を支持体上に塗布・乾燥する方法、剥離紙上に塗布・乾燥した後支持体上に転写する方法等が好適に使用される。

【発明の効果】

【0044】

本発明の架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液は、（メタ）アクリル酸アルキルエステルを主たる構成成分とし（但し、アクリル酸は構成成分として含有しない）、ジアセトンアクリルアミド3～50重量%を必須構成成分として含有するアクリル系共重合体（共重合体A）100重量部と、（メタ）アクリル酸アルキルエステルを主たる構成成分とし（但し、アクリル酸は構成成分として含有しない）、側鎖に1級アミノ基を有するアクリル系共重合体（共重合体B）0.1～30重量部とからなるアクリル系共重合体混合物が溶媒に溶解されてなり、かつ上記アクリル系共重合体を架橋するための架橋剤を含有しないことを特徴とする。

本発明は、さらに、上記共重合体A100重量部、共重合体B0.1～30重量部及び必要に応じて可塑剤25～200重量部とからなる組成物、ならびに所定量の溶媒（例えば、重合溶媒である酢酸エチル）からなる架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液に、アセトン及び／又はブタノンを添加して混合溶媒とすることにより架橋反応を抑制するという特徴を有する。

本発明は、上記構成を有するので、人皮膚に対して良好な粘着性および再剥離性を有する、皮膚に対して刺激性の少ない架橋型皮膚用粘着剤、及び医療用又は化粧用に適した皮膚用粘着シートを提供することが可能となり、さらには該架橋型皮膚用粘着剤を作製するに適した、より保存性に優れた架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液を提供することが可能となる。

【実施例】

【0045】

以下に本発明の実施例を示し、さらに具体的に説明する。なお、以下において、部および%は重量部および重量%を意味する。

【0046】

作成例1

アクリル酸2-エチルヘキシル200部、アクリル酸ブチル100部、ジアセトンアクリルアミド50部、及び酢酸エチル300部を攪拌装置及び還流冷却装置付きセパラブルフラスコに供給し、攪拌及び窒素置換しながら75℃に昇温した。過酸化ベンゾイル2部を酢酸エチル20部に溶解した溶液を5分割し、その1をセパラブルフラスコに添加し、重合を開始した。残部の4を反応開始後2時間目から1時間間隔で添加し、添加終了後、さらに2時間反応させた。なお、粘度調節のため反応開始後、2時間毎に酢酸エチルを50部ずつ4回添加した。反応終了後、冷却し、次いで酢酸エチルを追加して固形分濃度30重量%、GPC測定によるスチレン換算重量平均分子量 110×10^4 の粘着剤溶液を得た。

【0047】

作成例2

作成例1におけるモノマー組成がアクリル酸2-エチルヘキシル150部、アクリル酸ブチル100、ジアセトンアクリルアミド50部、酢酸ビニル50部、である以外はすべて同様にして固形分30重量%、GPCによる重量平均分子量 95×10^4 cpsの粘着剤溶液を得た。

【0048】

作成例3

アクリル酸2-エチルヘキシル200部、アクリル酸ブチル100部、メタアクリル酸アミノエチル30部、及び酢酸イソプロピル300部を攪拌装置及び還流冷却装置付きセパラブルフラスコに供給し、攪拌及び窒素置換しながら80℃に昇温した。過酸化ベンゾイル2部を酢酸エチル30部に溶解した溶液を5分割し、その1をセパラブルフラスコに添加

し、重合を開始した。残部の4を反応開始後2時間目から1時間間隔で添加し、添加終了後、さらに2時間反応させた。なお、粘度調節のため反応開始後、2時間毎に酢酸イソプロピルを50部つつ4回添加した。反応終了後、冷却し、次いで酢酸エチルを追加して固形分濃度30重量%、GPC測定によるスチレン換算重量平均分子量 1.2×10^4 の架橋剤溶液を得た。

【0049】

作成例4

実施例1におけるモノマー組成がアクリル酸2-エチルヘキシル200部、アクリル酸ブチル100部、アクリル酸10部であり、ドデシルメルカプタン20部を添加した以外はすべて同様にして固形分30重量%、GPCによるスチレン換算重量平均分子量 9×10^3 cpsの共重合体溶液を得た。本溶液にエチレンジイミン10部を加え反応を行うことで1級アミンを有する架橋剤溶液を得た。

【0050】

比較作成例1

作成例1におけるモノマー組成がアクリル酸2-エチルヘキシル150部、アクリル酸ブチル100部、アクリル酸15部、である以外はすべて同様にして固形分30重量%、GPCによる重量平均分子量 1.25×10^4 cpsの粘着剤溶液を得た。

【0051】

比較作成例2

作成例1におけるモノマー組成がアクリル酸2-エチルヘキシル100部、アクリル酸ブチル100部、酢酸ビニル50部、アクリル酸10部、である以外はすべて同様にして固形分30重量%、GPCによる重量平均分子量 9.5×10^4 cpsの粘着剤溶液を得た。

【0052】

比較作成例3

ジアセトンアクリルアミドが5部である以外はすべて実施例1と同様にして固形分30重量%、GPCによる重量平均分子量 8.5×10^4 cpsの粘着剤溶液を得た。

【0053】

実施例1

作成例1によって得られた共重合体A溶液100部に、架橋剤として作成例3によって得られた共重合体B溶液5.0部を加えて液全体をディゾルバーにて均一に攪拌し、混合液を得た。得られた混合液をシリコン処理した厚さ $35 \mu\text{m}$ のPETフィルム上に乾燥後の粘着剤層の厚みが $100 \mu\text{m}$ になるように塗布し、乾燥させ、次いで厚さ $35 \mu\text{m}$ のPET/EVA積層フィルムのポリエチレンテレフタレート層上に上記粘着剤層をラミネートして皮膚用粘着シートを得た。

【0054】

実施例2

作成例1によって得られた共重合体A溶液100部に、架橋剤として作成例3によって得られた共重合体B溶液4.0部、及び可塑剤としてミリスチン酸イソプロピル20部を加えて液全体をディゾルバーにて均一に攪拌し、混合液を得た。得られた混合液をシリコン処理した厚さ $35 \mu\text{m}$ のPETフィルム上に乾燥後の粘着剤層の厚みが $100 \mu\text{m}$ になるように塗布し、乾燥させ、次いで厚さ $35 \mu\text{m}$ のPET/EVA積層フィルムのポリエチレンテレフタレート層上に上記粘着剤層をラミネートして皮膚用粘着シートを得た。

【0055】

実施例3

作成例2によって得られた共重合体A溶液100部に、架橋剤として作成例4によって得られた共重合体B溶液4.0部、及び可塑剤としてパルミチン酸イソプロピル30部を加えて液全体をディゾルバーにて均一に攪拌し、混合液を得た。その後の操作は実施例1と同様にして皮膚用粘着シートを得た。

【0056】

実施例4

作成例 1 によって得られた共重合体 A 溶液 100 部に、架橋剤として作成例 3 によって得られた共重合体 B 溶液 2.0 部、及び薬物としてオキシブチニン 15 部を加えて液全体をディゾルバーにて均一に攪拌し、混合液を得た。その後の操作は実施例 1 と同様にして薬物含有皮膚用粘着シートを得た。

【0057】

実施例 5

作成例 2 によって得られた共重合体 A 溶液 100 部に、架橋剤として作成例 4 によって得られた共重合体 B 溶液 3.0 部、及び薬物としてツロブテロール 10 部を加えて液全体をディゾルバーにて均一に攪拌し、混合液を得た。その後の操作は実施例 1 と同様にして薬物含有皮膚用粘着シートを得た。

【0058】

実施例 6

作成例 1 によって得られた共重合体 A 溶液 100 部に、架橋剤として作成例 3 によって得られた共重合体 B 溶液 3.0 部、及びアセトン 10.0 部を加えて液全体をディゾルバーにて均一に攪拌し、混合液を得た。本混合液を密栓つきガラス瓶に入れ室温で 3 ヶ月間保存した。本混合溶液は 3 ヶ月後も粘度上昇の傾向も、液のゲル化の徴候も無かった。

【0059】

実施例 7

作成例 2 によって得られた共重合体 A 溶液 100 部に、架橋剤として作成例 4 によって得られた共重合体 B 溶液 3.0 部、及びブタノン 30.0 部を加えて液全体をディゾルバーにて均一に攪拌し、混合液を得た。本混合液を密栓つきガラス瓶に入れ室温で 3 ヶ月間保存した。本混合溶液は 3 ヶ月後も粘度上昇の傾向も、液のゲル化の徴候も無かった。

【0060】

実施例 8

作成例 2 によって得られた共重合体 A 溶液 100 部に、架橋剤として作成例 4 によって得られた共重合体 B 溶液 4.0 部、可塑剤としてトリオクタン酸グリセリル 20 部、及び薬物としてケトプロフェン 10 部を加えて液全体をディゾルバーにて均一に攪拌し、混合液を得た。その後の操作は実施例 1 と同様にして薬物含有皮膚用粘着シートを得た。

【0061】

比較例 1

比較作成例 1 によって得られた粘着剤溶液 100 部に、架橋剤として 3 官能性ポリイソシアネート（コロネート HL、日本ポリウレタン）を 0.5 部添加し液全体をディゾルバーにて均一に攪拌し、混合液を得た。得られた混合液をシリコン処理した厚さ 35 μm の PET フィルム上に乾燥後の粘着剤層の厚みが 100 μm になるように塗布し、乾燥させ、次いで厚さ 35 μm の PET/EVA 積層フィルムのポリエチレンテレフタレート層上に上記粘着剤層をラミネートして皮膚用粘着シートを得た。

【0062】

比較例 2

比較作成例 2 によって得られた粘着剤溶液 100 部に、架橋剤としてアルミニウムアセチルアセトネート 0.5 部をアセチルアセトンに溶解して添加し液全体をディゾルバーにて均一に攪拌し、混合液を得た。以後の操作は比較例 1 と同様にして皮膚用粘着シートを得た。

【0063】

比較例 3

比較例 1 によって得られた混合液 100 部に、薬物としてオキシブチニン 10 部を加えて液全体をディゾルバーにて均一に攪拌し、混合液を得た。その後の操作は比較例 1 と同様にして薬物含有皮膚用粘着シートを得た。

【0064】

比較例 4

比較例 2 によって得られた混合液 100 部に、薬物としてツロブテロール 6 部を加えて液

全体をディゾルバーにて均一に攪拌し、混合液を得た。その後の操作は比較例 1 と同様にして薬物含有皮膚用粘着シートを得た。

【0065】

比較例 5

比較例 1 によって得られた混合溶液を密栓つきガラス瓶に入れ室温で 3 ヶ月間保存した。2 日後に溶液全体がゲル化して流動性を失い、塗工してシートを得ることは不可能であった。

【0066】

比較例 6

比較作成例 3 によって得られた共重合体溶液 100 部に、架橋剤として作成例 3 によって得られた共重合体溶液 3.0 部、及び可塑剤としてパルミチン酸イソプロピル 30 部を加えて液全体をディゾルバーにて均一に攪拌し、混合液を得た。その後の操作は実施例 1 と同様にして皮膚用粘着シートを得た。

【0067】

比較例 7

作成例 2 によって得られた共重合体 A 溶液 100 部に、架橋剤として作成例 3 によって得られた共重合体溶液 0.05 部、及び可塑剤としてパルミチン酸イソプロピル 30 部を加えて液全体をディゾルバーにて均一に攪拌し、混合液を得た。その後の操作は実施例 1 と同様にして皮膚用粘着シートを得た。

【0068】

比較例 8

作成例 1 によって得られた共重合体 A 溶液 100 部に、架橋剤としてアジピン酸ジアミンの 1% 水溶液を 3 部添加し、得られたに可塑剤としてパルミチン酸イソプロピル 30 部を加えて液全体をディゾルバーにて均一に攪拌し、混合液を得た。その後の操作は実施例 1 と同様にして皮膚用粘着シートを得ようとしたが溶液の分離が起こり良好な塗工が不可能であり、以後の操作を中止した。

【0069】

比較例 9

共重合体 B の代わりにヘキサンジアミン 0.5 部を添加した以外は実施例 8 と同様にして薬物含有粘着シートを得た。

【0070】

比較例 10

作成例 1 によって得られた共重合体 A 溶液 100 部に、架橋剤として作成例 3 によって得られた共重合体 B 溶液 3.0 部、及びアセトン 1.0 部を加えて液全体をディゾルバーにて均一に攪拌し、混合液を得た。本混合液を密栓つきガラス瓶に入れ室温保存した。本混合溶液は 1 週間後に粘度上昇しゲル化した。

【0071】

評価

得られた皮膚用貼付剤、経皮吸収製剤について、糊残り性、皮膚刺激性試験を以下のように行い、結果を表 1 に示した。

皮膚刺激性

日本白色種のウサギ（4 羽）の脱毛した背部にテープ剤の試験片（面積 10 cm^2 ）を貼付し、24 時間後、これを剥離し、剥離直後及び剥離 1 時間後の皮膚の紅斑状態を目視で観察した。なお、本試験において浮腫及び痂皮の形成は認められなかった。紅斑の程度は下記の 0～4 の 5 段階の判定基準で評価した。

0：紅斑なし、1：かろうじて識別できるごく軽度の紅斑、2：明らかな紅斑、3：中程度の紅斑、4：深紅色の強い紅斑

評点の総和をウサギ数 4 で割った平均値を各々のテープ製剤の皮膚刺激指数とした。

【0072】

糊残り

上記刺激性の試験時、剥離直後の糊残りの有無を目視で観察した。評価基準は下記の通りである。

0：糊残りなし、 1：ごく軽度の糊残りあり、 2：広い糊残りあり

評点の総和をウサギ数4で割った平均値を各々のテープ製剤の皮膚刺激指数とした。

貼付性

上記刺激性の試験時、剥離直後の試験貼付剤の剥離状況の有無を目視で観察した。評価基準は下記の通りである。

0：剥離なし、 1：ごく軽度の剥離あり、 2：広い剥離あり

評点の総和をウサギ数4で割った平均値を各々のテープ製剤の皮膚刺激指数とした。

【0073】

【表1】

	粘着剤	評 価 結 果		
		皮膚刺激性	糊残り	剥離
実 施 例	実施例1	1. 5	0	0
	実施例2	0. 7 5	0	0
	実施例3	0. 5	0	0
	実施例4	0. 7 5	0	0
	実施例5	1. 0	0	0
	実施例6	1. 2 5	0	0
	実施例7	1. 5	0	0
	実施例8	1. 0	0	0
	比較例1	2. 0	0	1. 0
	比較例2	2. 2 5	0	1. 2 5
	比較例3	2. 5	0	1. 0
	比較例4	2. 0	0	0. 7 5
	比較例6	—	2	0
	比較例7	—	2	0
	比較例9	—	2	0

比較例6、7、9においては貼付部位前面に糊残りしており、皮膚刺激性測定をしなかった。これらのサンプルにおいては架橋反応がほとんど進んでいなかったことが原因である。

【0074】

In vitro 経皮吸収試験

実施例4、5及び比較例3、4において作成した試料を用いてラット皮膚透過試験を行った。拡散断面積は3.14cm²のFranz型拡散セルを用いて試験を行った。透過膜としてはウイスター系雄性ラット腹部皮膚を剃毛して用い、レセプター溶液には、生理的食塩水＋ポリエチレングリコール600（80：20、体積比）を用いた。ラット皮膚の角質側にサンプルを貼付し、その後一定時間ごとに100u1のレセプター溶液を採取しラット皮膚を拡散し、レセプターに移行する薬物の濃度を高速液体クロマトグラフ（HPLC）を用いて測定した。

（HPLC測定条件）

カラム：ODS型逆相分配カラム。

移動相：オキシブチニン：

リン酸バッファー（pH2.0）＋アセトニトリル（58：42、体積比）

ツロブテロール：

同上（82：18、体積比）

検出：オキシブチニン：240nmの紫外光

ツロブテロール：210 nmの紫外光

【0075】

(In vitro経皮吸収試験結果)

得られた結果を図1（オキシブチニン）及び図2（ツロブテロール）に示す。実施例と比較例とを比べてみると、実施例においては比較例に比べて明らかなフラックスの増大が見られる。比較例においてはアクリル酸と薬物が相互作用して薬物の粘着剤からの放出が妨げられているからと思われる。

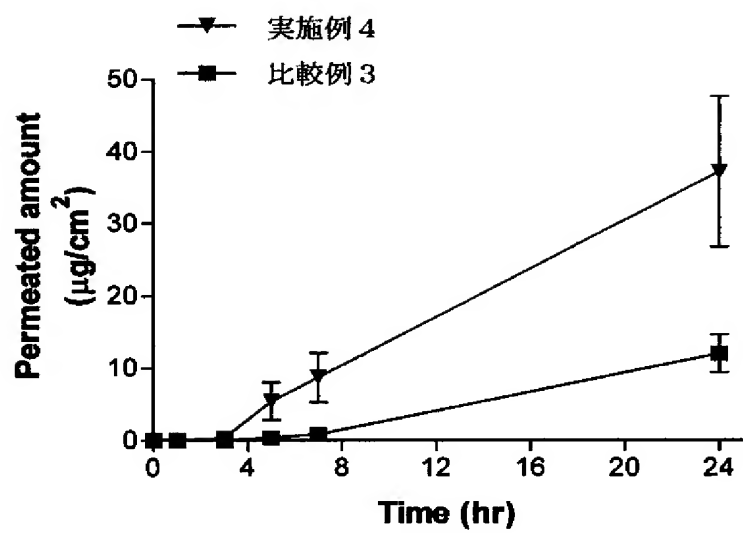
【図面の簡単な説明】

【図1】 オキシブチニンの経皮吸収をラット皮膚を用い評価した結果のグラフ

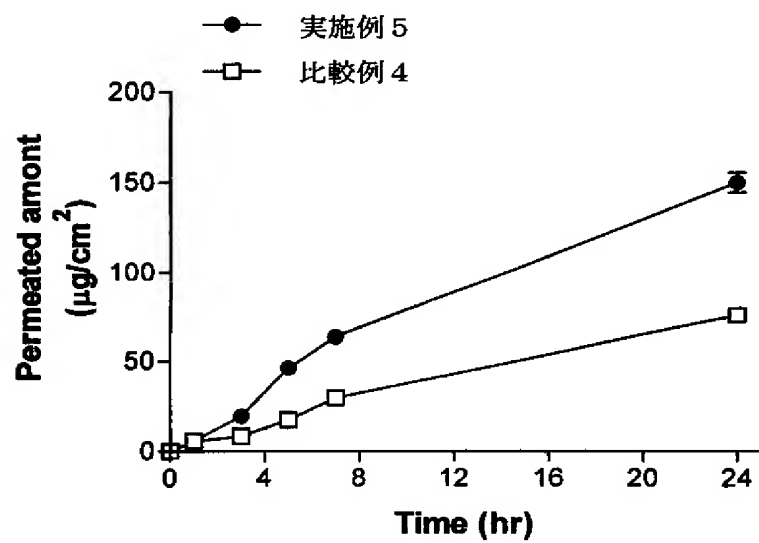
【図2】 ツロブテロールの経皮吸収をラット皮膚を用い評価した結果のグラフ

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】本発明は、人皮膚に対して良好な粘着性および再剥離性を有する、皮膚に対する刺激性の少ない架橋型皮膚用粘着剤、及び医療用又は化粧用に適した皮膚用粘着シートを提供することを目的とし、さらには該架橋型皮膚用粘着剤を作製するに適した、より保存性に優れた架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液を提供することを目的とする。

【解決手段】本発明の架橋性皮膚用粘着剤組成物溶液は、（メタ）アクリル酸アルキルエステルを主たる構成成分とし（但し、アクリル酸は構成成分として含有しない）、ジアセトンアクリルアミド3～50重量%を必須構成成分として含有するアクリル系共重合体（共重合体A）100重量部と、（メタ）アクリル酸アルキルエステルを主たる構成成分とし（但し、アクリル酸は構成成分として含有しない）、側鎖に1級アミノ基を有するアクリル系共重合体（共重合体B）0.1～30重量部とからなるアクリル系共重合体混合物が溶媒に溶解されてなり、かつ上記アクリル系共重合体を架橋するための架橋剤を含有しないことを特徴とする。

【書類名】	出願人名義変更届
【整理番号】	NP-1494
【提出日】	平成17年 3月25日
【あて先】	特許庁長官 殿
【事件の表示】	
【出願番号】	特願2004-147022
【承継人】	
【識別番号】	000174622
【氏名又は名称】	埼玉第一製薬株式会社
【承継人代理人】	
【識別番号】	100091731
【弁理士】	
【氏名又は名称】	高木 千嘉
【電話番号】	03-3261-2022
【承継人代理人】	
【識別番号】	100127926
【弁理士】	
【氏名又は名称】	結田 純次
【承継人代理人】	
【識別番号】	100105290
【弁理士】	
【氏名又は名称】	三輪 昭次
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	015565
【納付金額】	4,200円
【提出物件の目録】	
【包括委任状番号】	0401339

出願人履歴

5 0 1 2 9 6 3 8 0

20020507

住所変更

京都府京都市山科区柳辻中在家町 1 0 ラール山科スカイハイツ
2 1 0

有限会社コスメディ

0 0 0 1 7 4 6 2 2

19900829

新規登録

埼玉県春日部市南栄町 8 番地 1

埼玉第一製薬株式会社